FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LILLE

Année scolaire 1925-1926

THÈSE

N° 21

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 13 Avril 1926, à 5 heures

PAR

VALOIS (Homère-Laurent-Jean-Charles)

Né le 24 Janvier 1899, à Thérouanne (Pas-de-Calais)

DE L'ALLYLARSINATE MONOSODIQUE

dans le traitement des formes prolongées et des séquelles de l'Encéphalite épidémique

Travail de la Clinique médicale de l'Hôpital Saint-Sauveur

Le Candidat répondra, en outre, aux questions qui lui seront adressées sur les différentes parties de l'enseignement médical

Président de la Thèse : M. CARRIÈRE

Suffragants : MM. INGELRANS, LECLERCQ, DELANNOY

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE O. MARQUANT, ÉDITEUR
LILLE — 98, Rue Léon-Gambetta, 98. — LILLE

1926

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LILLE

Année scolaire 1925-1926

THÈSE

N° 21

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 13 Avril 1926, à 5 heures

PAR

VALOIS (Homère-Laurent-Jean-Charles)

Né le 24 Janvier 1899, à Thérouanne (Pas-de-Calais)

DE L'ALLYLARSINATE MONOSODIQUE

dans le traitement des formes prolongées et des séquelles de l'Encéphalite épidémique

Travail de la Clinique médicale de l'Hôpital Saint-Sauveur

Le Candidat répondra, en outre, aux questions qui lui seront adressées sur les différentes parties de l'enseignement médical

BIBLIOTHEEK RIJKS UNIV. LEIDEN

Président de la Thèse : M. CARRIÈRE

Suffragants : MM. INGELRANS, LECLERCQ, DELANNOY

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE O. MARQUANT, ÉDITEUR
LILLE — 98, Rue Léon-Gambetta, 98, — LILLE

1926

UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen : M. P. CHARMEIL (✲, I. ⚘). — Assesseur : M. GÉRARD E. (✲, I. ⚘)

Clinique médicale :	MM.	LEMOINE (✲, I. ⚘),	professeur.
		COMBEMALE (O.✲, I.⚘, M),	id.
Clinique chirurgicale :		GAUDIER (O.✲, ⚜, I. ⚘),	id.
		LAMBRET (O. ✲, I. ⚘),	id.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques :		CHARMEIL (✲, I. ⚘),	id.
Clinique obstétricale :		BUÉ (✲, I. ⚘),	id.
Pathologie interne et expérimentale et Clinique des maladies de l'appareil digestif :		SURMONT (✲, I. ⚘, ✠),	id.
Pathologie externe et Clinique des maladies des voies urinaires :		POTEL (✲, ⚜, I. ⚘),	id.
Anatomie pathologique et Pathologie générale :		CURTIS (✲, I. ⚘),	id.
Physiologie :		DUBOIS (I. ⚘),	id.
Anatomie :		DEBIERRE (✲, I. ⚘),	id.
Histologie :		LAGUESSE (✲, I. ⚘),	id.
Chimie minérale et Toxicologie :		VALLÉE (✲, I. ⚘),	id.
Chimie organique :		POLONOVSKI (A. ⚘),	id.
Physique médicale :		DOUMER (✲, I. ⚘),	id.
Matière médicale et Botanique :		FOCKEU (✲, I. ⚘, ⚙, ✠),	id.
Pharmacie et Pharmacologie :		GÉRARD (Ernest), (✲, I.⚘),	id.
Zoologie médicale et pharmaceutique :		DESOIL (✲, I. ⚘),	id.
Accouchements et Hygiène de la première enfance :		PAUCOT (A. ⚘),	id.
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie :		LE FORT (O.✲, ⚜, I.⚘, O✠),	id.
Clinique psychiâtrique :		RAVIART (✲, I. ⚘),	id.
Clinique médicale infantile :		CARRIÈRE (✲, I. ⚘),	id.
Thérapeutique :		MINET (I. ⚘),	id.
Médecine opératoire :		VANVERTS (✲, I. ⚘),	id.
Hygiène et Bactériologie :		PIERRET (I. ⚘),	id.

Professeurs titulaires non pourvus de chaire

MM. BÉDART (O. ✲, I. ⚘, ✠), GÉRARD (Georges) (I. ⚘, ✠), INGELRANS (I. ⚘)

COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique ophtalmologique :	MM.	GÉRARD (G.) (I. ⚘, ✠)	Chargé du Cours
Pathologie générale :		INGELRANS (I. ⚘),	id.
Clinique oto-rhino-laryngologique :		DEBEYRE M. (O.✲, ⚙, I.⚘),	id.
Crénothérapie et Climatothérapie		PIERRET René (A. ⚘).	id.
Médecine légale :		LECLERCQ (✲, ⚜, I.⚘),	id.
Chimie analytique :		POLONOVSKI (⚜, A. ⚘),	id.
Physique pharmaceutique :		SONNEVILLE (A. ⚘),	id.
Parasitologie :		DUHOT (A. ⚘),	id.
Déontologie		BERTIN (✲, I. ⚘).	id.

Doyens honoraires : MM. DE LAPERSONNE (O.✲, I.⚘), COMBEMALE (O.✲, I.⚘, M)
Professeurs honoraires : MM. MONIEZ (O. ✲, I. ⚘), CALMETTE (C. ✲), LESCŒUR (I. ⚘), BAUDRY (✲, I. ⚘, ✠), DUBAR (O. ✲, I. ⚘), VERDUN (✲, I. ⚘).

Agrégés en exercice :

MM. DEBEYRE (O. ✲, ⚜, I. ⚘), LECLERCQ (✲, ⚜, I. ⚘), DUHOT (A. ⚘), GÉRARD, M. (⚜, A. ⚘), MORVILLEZ (A. ⚘), COMBEMALE, P., DOUMER (⚜), DELANNOY, PAQUET (⚜, A. ⚘), OLIVIER (✲, ⚜, A ⚘).

La Faculté a décidé que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend y attacher aucune approbation ni improbation. (Décision de la Faculté en date du 28 février 1878).

A MA FEMME

Humble hommage de mon grand amour.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Faible témoignage de ma profonde reconnaissance et de ma très grande affection.

A MES FRÈRES ET A MA SŒUR

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS MES PARENTS

A MONSIEUR GUSTAVE MAILLAUD
Professeur honoraire
Maire de Longuenesse

A MONSIEUR AUGUSTE BOITEL

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CARRIÈRE

Professeur de Clinique médicale infantile

qui a bien voulu nous faire le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR INGELRANS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. LECLERCQ

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DELANNOY

A TOUS MES MAITRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR AUGUSTE

Chef de Clinique médicale à la Faculté

Médecin des Hôpitaux

qui nous a permis d'utiliser ses documents personnels et ne nous a pas ménagé ses conseils pour la rédaction de ce travail.

INTRODUCTION

Il y a relativement peu de temps que l'encéphalite épidémique s'est acquis droit de cité en pathologie nerveuse, et déjà les travaux ne se comptent plus qui étudient cette curieuse affection. C'est qu'elle apparut bien vite comme particulièrement redoutable. On croyait au début se trouver en présence d'une maladie évoluant de façon aiguë et susceptible de guérison complète dans la plupart des cas. Grande fut la surprise quand on vit revenir dans les hôpitaux après des semaines, des mois, des individus considérés comme guéris à leur sortie. Force était de rattacher à l'épisode aigu initial les troubles qu'ils présentaient et que l'on croyait être des séquelles, lésions purement cicatricielles, signature de l'infection disparue. Mais la bactériologie nous apprenait bientôt que le virus persistait dans les centres nerveux et continuait à exercer ses ravages. Il ne s'agissait pas de séquelles mais de formes prolongées plus dangereuses que la poussée initiale. L'encéphalite épidémique était bien la maladie à « surprises et à reprises ». Elle passe par degrés insensibles à la forme chronique et il devient impossible de situer la période de guérison. Parfois la maladie paraît s'éteindre puis, après un temps variable, se rallume. C'est l'encéphalite à rechutes. Parfois aussi survient une passagère amélioration, sans que l'individu revienne jamais à son état normal, puis soudain les symptômes s'exacerbent et évoluent rapidement, surtout dans les formes à type parkinsonnien. Il est même des cas assez nombreux où

l'épisode initial a pu passer complètement inaperçu : il faut l'extirper de la mémoire des malades. Cette redoutable tendance à la chronicité forme donc l'essentiel de la maladie. On en conçoit aisément toutes les conséquences tant au point de vue individuel que social. Qui n'a vu ces malheureux figés dans une attitude qu'ils ne quittent qu'à grand peine, privés de toute vie de relation par une raideur généralisée, et cependant gardant intactes dans la plupart des cas leurs fonctions intellectuelles, se rendant compte de leur état lamentable, s'inquiétant de leur situation et de l'avenir qui leur est réservé, et dans l'incapacité pourtant de traduire et d'exprimer leurs pensées multiples si ce n'est par un regard toujours vivant ? Véritables déchets sociaux, ces infirmes deviennent à charge à eux-mêmes et à la Société.

Aussi n'est-il pas étonnant que de multiples assauts thérapeutiques aient été tentés contre l'encéphalite, contre ses formes prolongées en particulier.

De nombreuses médications furent essayées, avec des succès divers. Aucune ne nous parut donner des résultats comparables à ceux de l'arsenic.

Nous avons expérimenté ce médicament sous forme d'allylarsinate monosodique plus efficace et facile à manier que les autres composés arsenicaux et dont bénéficient particulièrement les syndromes parkinsonniens. C'est ce que nous voulons montrer dans ce travail. Après une revue rapide des traitements antérieurs et contemporains, viendra une étude de la médication adoptée, puis l'exposé des résultats obtenus, d'après les observations recueillies dans le Service de notre Maître, Monsieur le Professeur Carrière.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Examen des diverses thérapeutiques utilisées dans les formes prolongées de l'encéphalite épidémique

Dans la thérapeutique de l'encéphalite épidémique aiguë et chronique, il était tout naturel de chercher à atteindre le virus lui-même, responsable de l'infection. Toute une série de médications fut instituée pour obtenir ce résultat.

On a d'abord utilisé les injections de sérum ou de plasma de convalescents, en injections sous-cutanées et intrafessières, voire même en injections intra-rachidiennes. Les résultats se montrèrent peu satisfaisants. Les espérances de succès se fondaient sur les analogies du virus de l'encéphalite léthargique et du virus de la poliomyélite aiguë. Netter préconisa ces tentatives, mais celles-ci étaient rendues très aléatoires par ce fait mis plus tard en évidence : c'est que le virus de notre infection reste actif indéfiniment chez les encéphalitiques alors qu'il ne persiste que quelques jours dans les poliomyélites.

L'autohémothérapie réservée strictement aux cas aigus ne connut pas un meilleur sort.

Piticariu utilisa dans les formes prolongées à type myoclonique ou parkinsonnien qui nous intéressent particulièrement, les injections intraveineuses du propre liquide céphalo-rachidien du malade. Mais dix malades

de Souques atteints de syndrome parkinsonnien post-encéphalitique ne retirèrent aucun bénéfice de l'injection hebdomadaire, durant neuf semaines, de leur liquide céphalo-rachidien. Les travaux de Sicard corroborent ces résultats négatifs. Cet auteur avec Paraf, a pratiqué, sans plus de bonheur, l'injection sous-cutanée d'extrait aqueux de pédoncule et de corps strié d'encéphalitiques. Tout récemment, Levaditi et Poincloux ont proposé le traitement de l'encéphalite épidémique par le virus-vaccin encéphalitique en injections intrarachidiennes. Mais le champ d'expériences n'est pas encore assez étendu pour permettre une appréciation.

En résumé, l'état actuel de nos connaissances bactériologiques ne permet pas d'entreprendre des essais de thérapeutique spécifique qui aient quelque chance de succès ; et très modestement on dut se rabattre sur la thérapeutique générale antifectieuse et sur la thérapeutique par le choc et les abcès de fixation.

Au premier rang des médications antiseptiques se place l'uroformine qui connut une fortune très grande et demeure très appréciée. Les expériences de Cushing ont montré qu'elle donne, après absorption, de l'aldéhyde formique, et d'autre part, passe facilement dans le liquide céphalo-rachidien. Netter pratique l'injection fractionnée. La plupart des auteurs sont partisans des injections intraveineuses à la dose de 1 gr. 50 à 2 grammes par jour. On peut injecter une solution à 25 %. Thomas et Rendu eurent des résultats excellents dans un cas où ils utilisèrent l'uroformine à la dose d'un gramme par jour en injection

intra-veineuse et 2 grammes par jour per os. Ils observèrent à la période aiguë une sédation rapide des phénomènes et préconisent ce traitement.

Notre maître, le Professeur Carrière, ne pense pas ainsi, et dans 24 cas traités par l'uroformine, il ne vit se produire aucune amélioration. D'autre part, ce médicament n'est pas sans danger.

Des hématuries abondantes ont été observées dans certains cas ; on a pu voir le rein se bloquer avec anurie consécutive. Aussi est-il préférable de s'en tenir aux doses indiquées, continuées longtemps avec persévérance.

Le salicylate de soude, lui aussi, a joui d'une certaine faveur. P. Carnot et Blamoutier ont insisté sur l'efficacité de ce médicament. Ces auteurs l'administrent à doses massives, 6, 8, 10 grammes par jour. Les résultats seraient très satisfaisants, aussi bien dans les formes aiguës que dans les formes prolongées. Mais pratiquement, l'administration du salicylate ne se peut faire que par voie buccale, tant les injections intraveineuses rencontrent de difficultés. S'il est concentré, le médicament provoque de rapides oblitérations veineuses ; en solution faible à 1 ou 2 %, il nécessite des injections plusieurs fois répétées par jour de 50 ou 100 cc. D'autre part, à doses massives, il risque de provoquer des crises d'œdème pulmonaire aigu. Force est donc de recourir à l'ingestion qui se heurte souvent à des phénomènes d'intolérance gastrique.

De ce traitement auraient bénéficié des formes torpides d'encéphalite se manifestant sous forme de

myoclonies persistantes, de spasmes de torsion, et même certains cas de parkinsonnisme.

Le traitement administré par Tinel aux doses de 5, 6, 8 grammes pendant deux, trois jours, tous les vingt-cinq jours, agirait sur les centres nerveux encore infectés par le virus et amènerait des régressions lentes, progressives, une diminution fréquente de la rigidité musculaire.

M. le Professeur Carrière a utilisé cette médication chez douze malades sans résultat digne d'être retenu.

L'iodure de sodium a été utilisé par Von Economo qui se sert d'une solution dans l'eau distillée, stérilisée à 100° en injections intra-veineuses : le premier jour, 2 grammes dans 100 cc. d'eau distillée ; le deuxième jour, même dose ; le troisième jour, 4 grammes dans 125 cc. ; le quatrième jour, 6 grammes dans 150 cc. ; puis deux injections par semaine à 8 grammes pour 200 cc. pendant trois ou quatre semaines. Dose totale : 60 à 80 grammes. Il faut préférer l'iodure de sodium à l'iodure de potassium trop toxique.

La quinine en injections intramusculaires quotidiennes a donné des résultats. Il n'en est pas de même de l'électrargol, du nucléinate de soude, du chlorure de calcium qui se montrèrent inactifs.

Des essais furent tentés avec l'iode pur en administration cutanée et interne. V. Vitek, de Prague, obtint des guérisons, mais dans des cas aigus, par des badigeonnages de la peau à la teinture d'iode sur la nuque, le dos et la poitrine ; d'autre part, l'emploi interne de la solution de Lugol, en remplaçant la glycérine par du sirop de sucre, à la dose de deux cuille-

rées par jour. Cette médication serait très bien supportée. En France, l'huile iodée en injection à 40 % a été essayée avec un certain succès dans des cas aigus.

Moins importants sont les essais de thérapeutique par les sérums.

L'injection intrarachidienne de sérum de cheval, de sérum antiméningococcique réalise une méningite sérique, et provoquant une leucocytose locale, favorise les réactions défensives de l'organisme. Le Professeur Roch, de Genève, a utilisé l'injection intrarachidienne antidiphtérique ou antitétanique. Par la même voie, on a injecté des sels d'argent, de l'or colloïdal, du rhodium colloïdal, de la caséine, surtout en Amérique. Ces médications agissent par le même mécanisme que les sérums ; mais outre que leur action se limite aux formes aiguës ou subaiguës, elles peuvent donner des réactions assez violentes. Par analogie avec les pleurésies sérofibrineuses, on a pu pratiquer avec succès l'autohémothérapie dans des formes traînantes et subfébriles.

Enfin Ch. Vincent préconise les injections sous-cutanées d'adrénaline à la dose d'un milligramme par jour. Elles paraissent sans grande action et donnent des crises réactionnelles de tremblements, palpitations....

Somme toute, les essais de thérapeutique par le choc n'ont pas donné de résultat appréciable.

Nous ne saurions passer sous silence l'un des premiers traitements proposés par Netter : l'abcès de fixation d'une action fréquemment heureuse dans les cas aigus, mais très douteuse dans les formes prolongées. Une amélioration légère, mais sans persistance a été obser-

vée par notre maître, le Professeur Carrière, chez ses malades ainsi traités. Netter ayant trouvé le virus encéphalitique dans les glandes salivaires quinze mois après le début de l'affection, se fonde sur ce mode d'élimination pour recommander l'emploi de la pilocarpine qui n'a pas répondu aux espérances théoriques fondées sur elle.

Viennent en troisième lieu, les parents pauvres, le long cortège des médications symptomatiques, bien souvent utilisées et qui visent surtout les formes prolongées.

Tout d'abord, les syndromes parkinsonniens sont justiciables de deux ordres de médication : les unes combattant l'hypertonie et la rigidité, les autres le tremblement. Contre ce dernier, la scopolamine a fait ses preuves. Certains emploient le chlorhydrate par ingestion de 1/2 milligr., même 1 milligr., mais surtout par injections sous-cutanées plus efficaces : dans ce cas, on débute à 1/4 de milligr. avec progression jusqu'à 1/2, 3/4 de milligr. suivant la susceptibilité du sujet. Paulian, lui, emploie le bromhydrate en injections hypodermiques de 1/4 de milligr. Presque sitôt l'injection faite, le sujet éprouve une sensation de bien-être, le tremblement subit une diminution considérable, la rigidité est moindre ; mais l'effet ne dure que quelques heures ; d'autre part, il faut constamment surveiller l'apparition des premiers signes d'intoxication : sécheresse de la bouche, céphalée, etc. Souques, après avoir essayé le gardénal, à la dose de 0 gr. 20 par jour sans résultat, l'associe à la scopolamine et se trouve satisfait de leur action combinée.

Une récente discussion à la Société de Neurologie vient de remettre en question l'efficacité de l'hyoscine. M. Froment préfère cette dernière à la scopolamine, plus déprimante. D'après cet auteur, l'hyoscine en injection aurait un pouvoir dynamogénique remarquable. M. Alquier utilise uniquement les pilules au décimilligramme (deux à cinq par jour). Sous cette forme, la plupart des malades tolèrent bien le médicament et en retirent grand avantage ; pour éviter les accidents toxiques, il est prudent d'administrer en même temps 9 centigr. de poudre de feuilles de digitale cinq jours la semaine et de faire prendre chaque jour un gramme de lactate de calcium. M. le Professeur Carrière pense également que l'hyoscine est préférable aux autres alcaloïdes.

Tout récemment, MM. Juster et Huerre ont exposé les avantages d'administration et d'efficacité de la poudre de feuilles de stramoine chez les parkinsonniens post-encéphalitiques. La stramoine administrée à doses progressives par pilules ou cachets de 0,05 centigr. à 0,10 centigr. de 0,50 centigr. à 2 grammes par jour suivant les cas, produit une diminution de la rigidité et une augmentation de l'activité psychique et physique des malades. Ces auteurs attribuent l'efficacité du médicament à la présence d'alcaloïdes tels qu'hyosciamine, atropine et isomères.

Guillain a employé la teinture d'arnica à la dose de 1, 2, 3 grammes par jour ; elle agit sur l'hypertonie et le tremblement et donne des résultats que l'on n'a pas eus avec le bromhydrate de cicutine et le curare.

Les injections de cocaïne ou de novocaïne, les anesthésies à l'éther ont connu des succès passagers. Bériel diminue la pénible salivation par l'extrait de belladone à la dose de 2 à 5 centigr. en plusieurs pilules par 24 heures.

Quant aux agents physiques, ils ne doivent être maniés qu'avec la plus grande prudence. Les mouvements méthodiques pratiqués doucement, les bains chauds prolongés, la rééducation motrice modérée agiraient sur la rigidité et feraient disparaître les sensations musculaires douloureuses et désagréables.

Plus encore que le syndrome parkinsonnien, les formes prolongées avec excitation motrice (syndrome excito-moteur tardif de G. Lévy) bradycinésies et myoclonies sont rebelles au traitement symptomatique. Cl. Vincent et Krebs ont obtenu des succès avec l'association scopolamine-luminal : injection chaque jour de 1/4 de milligr. de bromhydrate de scopolamine pendant trois semaines, cessation et remplacement immédiat par le luminal à la dose de 0 gr. 15. Rudovici et Nicolesco obtiennent une cessation rapide des mouvements involontaires par injection sous-cutanée de 2 milligr. d'atropine.

Celle-ci aurait une influence sédative remarquable sur le mésocéphale et le striatum, siège principal des lésions provocatrices des mouvements décrits. Les résultats sont des plus fugaces.

Disons enfin que dans les formes prolongées algiques, les opiacés ont été employés en désespoir de cause et sans grande conviction.

Dans cette foule de médicaments. comment nous reconnaître, lesquels retenir ? Leur multiplicité même

est un aveu d'impuissance. La médication visant le virus lui-même en est à la période de tâtonnements et ne nous offre rien actuellement. Parmi les agents anti-infectieux, le salicylate de soude et l'uroformine sont les meilleurs. A vrai dire, le premier expérimenté chez plusieurs de nos malades à la clinique médicale de l'hôpital Saint-Sauveur n'a pas donné de résultat satisfaisant. Le second compte un assez grand nombre de succès dus en grande partie à son action bactéricide comparable à celle de l'acide arsénieux. Ce sont les effets de ce dernier et des arsenicaux en général que nous allons voir à présent.

CHAPITRE II

LA MÉDICATION ARSENICALE

Son action sur l'hypertonie

Dès 1919, Sicard et Lhermitte avaient montré que les contractures organiques et la rigidité parkinsonnienne entrent en résolution sous l'influence de doses petites mais quotidiennement répétées pendant longtemps d'arsénobenzol ou d'arsenicaux organiques analogues. Sicard avait auparavant essayé dans la neurosyphilis les injections intraveineuses novarsénobenzoliques à petites doses prolongées, et observé en certains cas l'apparition de phénomènes d'aréflexie achilléenne. Il avait alors supposé que les syphilitiques atteints d'un syndrome spasmodique étaient susceptibles d'une amélioration notable, les effets sédatifs particuliers du médicament complétant les effets purement spécifiques. On pouvait de ces faits expérimentaux tirer quelques indications thérapeutiques afin de soulager certaines contractures spasmodiques. Des injections de 0 gr. 15 à 0 gr. 20 de novarsénobenzol amenèrent des effets d'inhibition musculaire, avec hypotonie et aréflexie achilléenne.

Lhermitte et Quesnel partant de ces faits utilisèrent le cacodylate pour atténuer les contractures spasmodiques. Les auteurs américains l'utilisaient également dans les contractures syphilitiques ou non. Rodriguez étudiait cette action de l'arsenic et déclarait n'avoir

jamais observé la névrite arsenicale de Sicard ; mais il constatait, en même temps que la sédation des contractures et des tremblements, des phénomènes d'excitation psychique, d'hypotonie musculaire, d'hypotension artérielle, d'où sa conclusion : il s'agit d'un mécanisme thérapeutique placé dans les centres nerveux et non dans les nerfs périphériques.

Nous nous rallions personnellement à l'opinion de Sicard, ayant observé chez plusieurs de nos malades une aréflexie achilléenne nette et des phénomènes de névrite.

Mais peu importe l'endroit où l'on situe le mode d'action du médicament ; un premier point est à retenir :

L'arsenic agit sur l'hypertonie, la rigidité musculaire, comme il agit sur la spasticité consécutive à l'atteinte de la voie motrice centrale.

En second lieu, l'arsenic a une action très nette trypanocide et bactéricide, surtout sous la forme d'acide arsénieux.

Chacun connaît enfin son action générale tonique sur l'organisme ; son emploi amène une stimulation des différentes fonctions et une excitation plus particulière de l'assimilation et de l'hématose.

A notre point de vue, les faits suivants sont à retenir : une action principale sur la contracture, deux actions accessoires, bactéricide et tonique.

L'activité du médicament étant déterminée, sous quelle forme utiliserons-nous ses propriétés ? C'est que le problème se pose aujourd'hui avec une certaine complexité. La pharmacologie des arsenicaux

a fait en effet d'énormes progrès. Elle ne comprenait guère, il y a vingt ans, que trois composés minéraux : acide arsénieux, arsénite de potasse (liqueur de Fowler), arséniate de soude (liqueur de Pearson). Elle s'est enrichie considérablement depuis cette époque par la découverte des arsenicaux organiques, arrhénal, cacodylate de soude, arsénobenzol, etc.

Or, les arsenics minéraux sont à éliminer d'emblée. Pour être efficaces, ils doivent être employés à des doses dangereuses et très toxiques, et l'on sait d'autre part que la réduction des contractures nécessite de fortes doses.

Parmi les composés organiques, les produits novarsenicaux à petites doses et à intervalles très courts provoquèrent des accidents fâcheux, des érythèmes précoces ou tardifs (ces derniers signalant la saturation de l'organisme), des ictères avec hyperazotémie légère, des névrites périphériques très fréquentes. Il fallut recourir à des produits moins toxiques que le novarsénobenzol.

Bien que Molhant ait obtenu à trois reprises une action manifeste sur les mouvements choréiques avec l'atoxyl, un succès dû au sulfarsénol dans un cas analogue, l'usage de ces médications ne s'est pas généralisé. Quant à l'arrhénal, il agit très faiblement et exerce une action nocive sur le rein.

Le cacodylate, arséniate de soude renfermant deux radicaux méthyle substitués, a donné de bien meilleurs résultats. Sa faible toxicité permettait, en effet, de l'employer à hautes doses, condition indispensable de tout succès. La plupart des auteurs ont utilisé la

voie sous-cutanée et intra-musculaire. Mais les injections intraveineuses, parfaitement indolores, permettent d'employer des solutions très concentrées et d'injecter de fortes doses, avantage appréciable dans les cas qui nous occupent. Maréchal préconise la solution renfermant 0 gr. 50 de cacodylate de soude par centimètre cube, et, débutant par 1 cc. avec augmentation progressive de 1 cc. chaque fois, à raison d'une injection tous les quatre jours, il a pu atteindre des doses de 6 gr. 50 en une fois.

Sous réserve d'une surveillance attentive du malade, et après avoir tâté sa susceptibilité par une faible dose initiale de 0 gr. 20, il y a tout intérêt à débuter par une dose de 0 gr. 50 (1 cc. de la solution à 20 %), en augmentant de 0 gr. 50 à chaque injection, c'est-à-dire tous les quatre jours. Si les émonctoires fonctionnent bien, ce dont il faudra toujours s'assurer, l'élimination rapide du médicament rend la méthode inoffensive, à condition de cesser le traitement au moindre accident et d'arrêter la série dès que le malade aura reçu une vingtaine de grammes du médicament.

Procédant avec toutes précautions, Crampon et Cleuet ont pu réunir un certain nombre de cas de syndromes parkinsonniens post-encéphalitiques ainsi traités avec succès. Maréchal a publié l'observation d'une femme de 52 ans chez qui les injections intraveineuses de cacodylate de soude, à cinq ou six jours d'intervalle, se sont montrées actives dès que la dose fut portée à 5 grammes, et cet auteur conclut à l'utilité des hautes doses progressives. Les résultats sont très variables. M. le Professeur Carrière traite actuellement

quinze malades par le cacodylate de soude à hautes doses intraveineuses, jusqu'à 5 grammes par jour et ne peut citer un seul cas où se soit produite une amélioration notable. Lhermitte et Quesnel se bornèrent aux injections intramusculaires (de 0 gr. 50 à 2 gr. 50) et obtinrent de bons résultats.

Le cacodylate de soude semble donc constituer une médication de tout premier plan. Malheureusement, il présente quelques inconvénients majeurs. Son radical alcoolique donne naissance dans le tube digestif à l'oxyde de cacodyle qui dégage cette repoussante odeur alliacée incommodant le malade et sa famille, et qui interdit toute ingestion du médicament. De plus, cet oxyde de cacodyle est responsable de tous les accidents d'intolérance, pesanteur, crampes épigastriques, fatigue générale, observés chez les malades traités.

Des accidents plus graves peuvent s'observer chez des individus particulièrement susceptibles : nous voulons parler des céphalées rebelles, des vertiges, des troubles intestinaux tels que diarrhée sanglante, des hématémèses qui disparaissent généralement lors du retour à des doses minimes mais inefficaces.

La nécessité apparaissait donc d'un composé arsenical organique qui ne donnerait pas naissance à l'oxyde de cacodyle, d'odeur repoussante et de toxicité très grande. C'est ce produit que le Professeur Roch, de Genève a réalisé en substituant un radical allylique ou propenylique au radical alcoolique : nous voulons parler de l'allylarsinate monosodique spécialisé sous le nom d'arsylène.

L'acide allyl ou propenylarsinique (arsylène) employé

sous forme de sel monosodique en injection et de sel monocalcique per os, a l'aspect d'une poudre blanche, inodore, de saveur fraîche et saline, soluble dans l'eau et la glycérine, très peu soluble dans l'alcool. La solution aqueuse manifeste une réaction très faiblement acide et ne subit aucune modification avant la température de 120°. C'est un homologue supérieur du méthylarsinate disodique, contenant 40 % d'arsenic.

Nous avons donc là un composé très maniable, dont la faible toxicité est due, d'après le Professeur Mayor, à ce que « le corps composé ne met point en liberté tout le toxique qu'il contient ».

Des expériences entreprises par le Professeur Roch, de Genève, et exposées par Culty dans sa thèse, il résulte que l'arsylène n'est pas hémolysant et n'influence pas la résistance des globules rouges.

D'autre part, l'allylarsinate monosodique crée *in vivo* des dégagements d'acide arsénieux, agent principal de la médication arsenicale, en quantité lui permettant d'exercer une action intense sans aucun danger d'intoxication.

Nous avons obtenu avec ce médicament des résultats thérapeutiques très intéressants dont témoigne notre série d'observations recueillies à la clinique médicale de l'hôpital Saint-Sauveur et obligeamment communiquées par MM. Auguste et Le Kieffre.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS

Observation I

(Auguste et Lekieffre).

D... Eugénie, entre à la Clinique médicale de l'hôpital Saint-Sauveur le 19 décembre 1923.

La malade a présenté, en janvier 1920, un état infectieux caractérisé par une élévation de température à 38°, 38°5, une lassitude extrême, vite transformée en somnolence. Celle-ci dura quinze jours environ et fut remplacée par une vive agitation à prédominance nocturne avec délire (elle voyait des rats et s'efforçait de les saisir). La malade a présenté en même temps de la diplopie et du strabisme interne de l'œil gauche. Puis, après quelques jours, le mouvement fébrile céda, la somnolence reparut. Au bout de trois semaines, elle put se lever, recommença à aller et venir, tout en se sentant prise souvent d'une invincible tendance au sommeil.

En mai 1920, la malade a repris une existence normale, elle travaille, se marie en octobre ; aucun incident jusqu'en mai 1923, époque à laquelle la maladresse, la lenteur de ses mouvements commencent à gêner son travail qu'elle doit bientôt cesser.

Le 20 décembre 1923, à son entrée, nous lui trouvons le facies parkinsonnien typique, atone, figé. Une rétropulsion marquée gêne la station debout. La marche se fait à petits pas. Les mouvements actifs sont rares et très lents. La motilité passive est gênée par une rigidité très accusée, on note une tendance à la catatonie. Il existe au repos un tremblement menu et rapide des extrémités mais passager et peu marqué.

Au point de vue psychique, la diminution intellectuelle est sensible. Tendances mélancoliques.

Le liquide céphalo-rachidien donne une formule normale.

Traitement. — Le traitement arsenical est aussitôt institué. On débute par les injections intramusculaires de 0 gr. 20 d'arsylène

tous les deux jours. Toutes les deux injections on augmente de 0 gr. 20 jusqu'à injecter 1 gr. 20 en une fois. Après un arrêt de dix jours, on pratique, à partir du 2 février, les injections intraveineuses de 0 gr. 40 tous les quatre jours, avec progression jusque 1 gr. Arrêt le 20 mars. Le médicament a été remarquablement toléré, les effets se montrent favorables. On note une notable amélioration de l'état général. Le visage reprend de l'expression. Le tremblement passager persiste, mais la station debout n'est plus gênée par la rétropulsion ; la marche est plus assurée, moins saccadée.

En résumé, syndrome parkinsonnien ayant succédé à une encéphalite à forme oculo-léthargique, traité par les injections arsenicales à hautes doses (12 grammes d'arsylène en deux mois 1/2). Aucun phénomène d'intolérance ; résultat appréciable portant sur l'état général et sur la contracture très diminuée.

Observation II

(Auguste et Lekieffre)

S...., Germaine, 32 ans, 5 août 1924.

Depuis une encéphalite typique en 1919, la malade s'est toujours sentie fatiguée, dans le cours de la journée elle éprouve de fréquentes envies de dormir. Depuis quelques mois, ses mouvements deviennent lents et incertains. Il lui est impossible de s'habiller, de se coiffer, elle a dû cesser tout travail.

L'attitude de la malade assise dans son lit nous frappe immédiatement. Tout à fait immobile, le visage pétrifié, elle regarde devant elle de ses yeux fixes. Pendant tout l'examen elle ne fait pas un mouvement qui ne soit provoqué. Encore ces mouvements sont-ils extrêmement pénibles et lents, très mal adaptés.

Les masses musculaires sont raidies par une hypertonie surtout marquée au niveau de la nuque et des membres inférieurs et supérieurs droits.

Il existe un léger tremblement spontané à la jambe et au bras droit.

Les réflexes tendineux sont généralement exagérés.

Le réflexe plantaire se fait en flexion.

La marche est lente, la jambe droite traîne un peu.

Rien à signaler du côté des autres appareils.

Il a suffi d'un traitement de dix jours à l'aide d'injections intramusculaires de 0 gr. 20 d'arsylène pour amener une régression rapide des deux symptômes, hypertonie et bradicynésie. Pour plus de sécurité, nous avons continué le traitement pendant un mois par injections intramusculaires tous les deux jours, à raison de 0 gr. 20, puis 0 gr. 40, 0 gr. 60, 0 gr. 80 et 1 gr. d'arsylène. La malade est sortie, très améliorée, ne gardant qu'une certaine lenteur des mouvements et une initiative cinétique diminuée.

Syndrome parkinsonnien post-encéphalitique atténué, considérablement amélioré par le traitement arsenical à doses modérées et progressives.

Observation III

(Auguste et Lekieffre)

O... Marie, 46 ans, entre à l'hôpital le 5 mai 1924 parce qu'elle sent depuis quelques semaines ses forces diminuer et qu'un tremblement intense des mains l'empêche de travailler.

Il y a environ un an, elle s'est sentie fatiguée, son champ visuel se troublait et s'obscurcissait, elle s'endormait à tout moment. Puis elle s'aperçut qu'elle voyait double. Tous ces phénomènes évoluèrent sans fièvre. Levée après quinze jours, elle reprit une vie active ; depuis six mois elle a vu s'installer un tremblement spontané, intense, des membres supérieurs, exagéré par l'émotion et les mouvements volontaires. Dès l'apparition de ces symptômes, elle entra dans un hôpital voisin ; elle y reçut en deux mois 42 injections intramusculaires, puis intraveineuses de cacodylate de soude (la dernière fut faite huit jours avant son entrée dans le service) à raison de 0 gr. 25 chaque fois. Ces troubles se sont aggravés. Au tremblement s'ajoute une lenteur et une difficulté pro-

gressives des mouvements volontaires. Le tronc est immobile, les bras rigides le long du thorax, les avant-bras demi-fléchis.

Traitement. — Injections quotidiennes intramusculaires d'arsylène : 1 ampoule de 1 cc. (soit 0 gr. 20) par jour du 5 au 11 mai ; 2 cc. (0 gr. 40) du 12 au 19, puis 4 cc. du 21 mai au 4 juin, la malade ayant présenté quelques fourmillements des doigts, on avait dû diminuer la dose. Elle a reçu en tout 12 gr. 50 d'arsylène. A la sortie, les fourmillements ont complètement disparu, le tremblement ne s'est pas modifié, mais les mouvements se font avec plus d'aisance. La malade rit, son visage s'anime, elle peut manger, s'habiller, se coiffer seule.

Ici, le traitement par l'arsylène a réussi alors que le cacodylate avait échoué. Remarquons cependant que si la raideur a diminué, la médication est restée sans action sur le tremblement.

Observation IV

(Auguste et Lekieffre)

G.... Casimir, 37 ans. Entré le 20 juin 1924.

Un interrogatoire très laborieux de cet ouvrier polonais nous apprend qu'il fut pris il y a trois mois de malaises vagues, vertiges, courbatures, symptômes accompagnés d'un mouvement fébrile dont on ne peut fixer l'intensité. Il aurait présenté de la diplopie. Les jours suivants, la température monte, en même temps que le malade se sent pris d'une torpeur invincible. Cette période de somnolence a duré trois semaines. Depuis, l'individu se plaint de fatigue au moindre effort ; l'asthénie s'accroît de jour en jour, les mouvements actifs deviennent rares et pénibles. L'entourage frappé de l'aspect figé du visage envoie le malade à l'hôpital.

Nous nous trouvons devant un beau type de syndrome parkinsonnien. Le visage a perdu toute expression, la tête et le thorax s'inclinent en avant. La marche se fait à petits pas accélérés au bout d'un instant. On ne constate ni troubles oculaires ni tremblement. Les fonctions intellectuelles sont intactes.

On procède par séries de cinq injections de façon à laisser deux

jours de repos à la fin de chaque semaine ; dose initiale : 0 gr. 20. On augmente de 0 gr. 20 par semaine jusqu'à atteindre 1 gr. 20. A ce moment on note une légère amélioration : les mouvements actifs sont plus fréquents, moins saccadés et moins lents. Ce progrès s'est manifesté en quelques jours à la fin de la série. Le malade se voyant amélioré veut sortir.

Bons résultats obtenus par un traitement arsenical intensif (20 grammes d'arsylène en six semaines).

Observation V

(Auguste et Lekieffre)

L. Marcel, 20 ans, entré le 18 avril 1924.

Ce jeune homme vient nous trouver parce qu'il est incapable de marcher.

Il nous apprend qu'il y a un an environ il a présenté du hoquet pendant trois jours, avec lassitude générale et un léger mouvement fébrile ayant précédé et suivi ce symptôme. Depuis, tous les troubles avaient disparu, le malade menait une existence normale. Vers le 15 mars dernier, il ressentit quelques fourmillements dans la jambe gauche qui se dérobait sous lui. Il tomba à plusieurs reprises. En l'espace de huit jours les deux jambes fléchissaient à tout essai de marche.

A l'entrée, on ne constate aucune paralysie, la force musculaire est diminuée au niveau des mains. Il n'existe pas d'atrophie. Le malade ne peut se tenir seul debout ; soutenu de chaque côté il s'avance avec hésitation, sa marche hésitante est à type cérébello-spasmodique. Sur l'individu couché on remarque la même asynergie, la même dysmétrie. Les mouvements délicats des mains sont impossibles. Le tremblement des mains, très menu et peu marqué au repos s'exagère par les mouvements.

La réflectivité tendineuse est exagérée surtout à gauche. Réflexe cutané plantaire en extension de chaque côté. Les troubles de la sensibilité subjective se bornent à quelques sensations paresthésiques d'engourdissement. La sensibilité objective est intacte. On note un certain degré de paresse vésicale.

Les organes des sens ont un fonctionnement normal, on remarque

le premier jour quelques secousses nystagmiformes dans l'excursion horizontale du regard.

Troubles psychiques peu caractérisés : la mémoire présente de fréquentes défaillances, les réponses souvent contradictoires sont faites d'une voix lente et monotone.

Il s'agit là, croyons-nous, d'une ataxie aiguë qui se rattache à une infection encéphalitique fruste. Plusieurs observations en furent signalées par Achard et des auteurs anglais.

Sans grande confiance, nous avons institué le traitement arsenical : 0 gr. 10 d'arsylène intramusculaire pendant trois jours pour tâter la susceptibilité du sujet, puis 0 gr. 20 et 0 gr. 40 intraveineux pendant les trois semaines suivantes. A notre grande surprise, nous avons vu les symptômes se modifier rapidement. En quelques jours, le malade, que deux de ses camarades soutenaient, faisait des progrès rapides, lançait moins les jambes, talonnait en élargissant sa base de sustentation, puis arrivait à faire quelques pas seuls, à se mouvoir aisément dans son lit. Les troubles sont allés s'amendant ; il a pu rentrer chez lui.

Dans ces cas d'ataxie aiguë consécutive à un épisode initial encéphalitique, nous n'oserions attribuer la guérison rapide à notre traitement. Il y a pourtant là une coïncidence troublante, et la médication arsenicale intensive a certainement contribué à l'amélioration des symptômes.

Observation VI

(Auguste et Lekieffre)

B... Rosa, 22 ans 1/2, entrée le 11 janvier 1924.

Après un épisode encéphalitique survenu en 1920 et caractérisé par le trépied symptomatique, fièvre, diplopie, hypersomnie (précédée d'agitation nocturne durant dix jours), la malade a été prise d'un tremblement intense de tout le bras gauche, des lèvres, de la langue animée de trémulations fébrillaires.

Actuellement, le visage et le reste du corps sont soudés, la motilité est peu troublée. Le tremblement gêne considérablement les mouvements.

Après six injections intramusculaires d'arsylène à 0 gr. 20, la malade veut sortir. Elle revient le 10 avril 1924.

Le tremblement statique a subi une augmentation notable, il s'étend maintenant à toute la moitié gauche du corps, il est apparu d'autre part au membre supérieur droit.

Un traitement intensif est institué. La malade reçoit, du 11 au 17 janvier, 0 gr. 20 d'arsylène intraveineux tous les deux jours ; du 19 au 24, 0 gr. 40 tous les deux jours, et du 25 au 29, 0 gr. 60 dans les mêmes conditions. A aucun moment ne s'est manifesté de signe d'intolérance. Le tremblement a subi une régression légère à droite, où il s'est montré en dernier lieu, mais a gardé par ailleurs toute son intensité.

Cette forme prolongée d'encéphalite à tremblement intense a très bien toléré un traitement intensif dont l'action sur le maître symptôme fut minime.

Observation VII

(Auguste et Lekieffre)

B... Jeanne, 32 ans. Entrée le 6 novembre 1924.

Il s'agit d'un syndrome akinéto-hypertonique classique ayant succédé, après une trêve de quelques mois, à une encéphalite épidémique.

La malade accuse surtout une rétropulsion qui gêne beaucoup la marche ; un tremblement léger purement intentionnel ; une grande maladresse des mains dans les mouvements délicats.

Une série d'injections intraveineuses d'uroformine fut pratiquée avant l'entrée dans le service ; en tout huit injections quotidiennes : deux fois 0 gr.50, quatre fois 0 gr.75, deux fois 1 gr. Aucune modification pendant un mois puis le tremblement s'aggrave, et la malade nous est adressée le 24 mars. Le traitement est commencé de suite. Jusqu'au 28 avril, injection quotidienne de 0 gr. 20, puis rapidement de 0 gr. 40 et 0 gr. 60 d'arsylène intramusculaire. La malade reçoit au total 5 gr. du médicament et l'on remarque une

amélioration légère. Mais si la marche est plus facile, la rétropulsion moins marquée, le tremblement demeure intact. Après un repos d'un mois, on refait une nouvelle série en procédant par petites doses. Les 6 grammes sont atteints au 10 septembre. Les piqûres ne furent plus faites que deux fois par semaine et sans jamais dépasser 0 gr. 20 intramusculaire, la malade s'étant plainte à plusieurs reprises de fourmillements des doigts. Ces derniers reparaissent malgré nos précautions ; les réflexes tendineux sont moins vifs, et bien que le tremblement ait subi cette fois une diminution appréciable, le seuil de la tolérance paraissant atteint, la malade est mise au repos.

Cette observation constitue un exemple de traitement prolongé et prudent chez une malade qui présentait une susceptibilité particulière. Nous nous sommes arrêtés aux premiers signes d'intolérance.

Il faut noter en second lieu que la médication arsenicale a exercé une action heureuse sur le tremblement : c'est le seul cas où nous ayons constaté l'atténuation de ce symptôme.

Observation VIII

(Auguste et Lekieffre)

D... Arthur, 36 ans.

En 1922, premier épisode fébrile d'une semaine environ, avec une céphalée occipitale très vive et des phénomènes délirants à forme maniaque. Puis l'on voit apparaître une somnolence invincible qui cède la place à des crises de délire onirique alternant avec des périodes de mutisme. Le malade demeure au lit immobile et figé. Au bout de trois mois, sans traitement, une amélioration se produit ; il persiste des troubles du caractère à prédominance affective.

A ce moment, D... entre à l'hôpital ; il présente le facies et l'attitude parkinsonniens ; on note des mouvements myocloniques au niveau du visage. Le malade marche penché en avant, traînant les jambes, surtout la gauche ; le tremblement continu des mains s'exagère par les mouvements.

Premier traitement : dix injections d'uroformine : 0 gr. 50, puis 1 gr. et 1 gr. 50 : rien à signaler.

Second traitement : cacodylate de soude intraveineux, deux injections de 0 gr. 25 à deux jours d'intervalle, 0 gr. 50, puis 1 gr. suivant le même rythme en augmentant chaque fois de 0 gr. 50 jusque 7 grammes.

Au 22 mars 1923, le malade a reçu 96 gr. de cacodylate. Son état est stationnaire ; il retourne chez lui.

Il revient le 25 mars 1924 se plaignant d'une aggravation considérable. En effet, la bradycinésie et l'hypertonie sont très accentués. On essaie alors en potions les hautes doses de salicylate de soude dont la tolérance est aidée par une quantité double de bicarbonate : de 3 gr. on atteint ainsi 15 gr. en augmentant d'un gramme par jour. La tolérance est remarquable mais le résultat nul.

En désespoir de cause on reprend le traitement arsenical prudent, sous forme d'arsylène.

Du 9 au 27 février, 1/2 cc. ; 0 gr. 10 d'arsylène intramusculaire tous les deux jours.

Du 29 février au 21 mars, 1, puis 2, 4, 6, 8, 10 et 12 jusqu'à 20 cc. d'arsylène, soit en tout 12 grammes.

Le 24 mars aucun signe d'intolérance ne se manifestant, le traitement est repris par voie intraveineuse.

Début à 4 cc. (0 gr. 40) : une injection tous les deux jours, en augmentant chaque fois de 2 cc. On injecte par cette voie 12 gr. également.

Le 2 avril, la marche se fait plus rapide, les mouvements volontaires sont plus faciles et nombreux. Le malade peut boire et manger seul. Mais le 18 avril un état de malaise général, avec douleurs gastriques, tendances lipothymiques, une diminution générale des réflexes tendineux forcent à interrompre le traitement.

Par la suite est apparue une parésie tenace des bras et des membres inférieurs, une diminution du sens tactile des extrémités qui sont le siège de fourmillements.

Cette observation nous montre avec quel soin il faut dépister les premiers signes de saturation arsenicale. Dans notre cas, la cessation immédiate du traitement n'a pas conjuré la parésie. D'autre part, il

semble que nous ayons eu affaire à un cas particulièrement rebelle, et l'arsenic ne connut pas un meilleur sort que le salicylate et l'uroformine.

Observation IX

(Auguste et Lekieffre)

D... Henri, 23 ans, entré le 15 mai 1923, porteur d'un syndrome akinétique sans hypertonie, d'origine encéphalitique.

En 1920, encéphalite ambulatoire. Trois semaines durant, tendance invincible au sommeil qui ralentit son travail sans l'interrompre. Depuis, asthénie marquée. Il y a huit mois, apparition d'un tremblement au niveau des membres supérieurs.

Ce malade a du parkinsonnien l'attitude soudée, la lenteur extrême des mouvements, le tremblement constant, très intense, la démarche saccadée, le tronc fléchi. A noter comme trouble sécrétoire, une exagération de la sécrétion salivaire.

On essaie en premier lieu le cacodylate de soude :

Injections intraveineuses tous les deux jours en augmentant de 0 gr. 25 chaque fois, de 0 gr. 50 à 5 grammes. Au total, 30 grammes sans résultat appréciable.

Les opiacés sont tentés ensuite : on débute à 20 gouttes de laudanum, augmentées de 2 gouttes pro die, jusqu'à 60 gouttes.

A ce moment, le malade commence à se chausser, à boutonner sa veste, à manger seul. Son état général s'améliore.

Retourné chez lui, il continue son traitement. Au 19 septembre, il prend 240 gouttes de laudanum pro die, sans plus éprouver aucun changement dans son état. Il arrête à ce moment et, pendant plusieurs mois, ne donne plus signe de vie.

Au début d'avril 1924, nous le revoyons dans un état grave. Amaigri, son corps tout entier est ébranlé par un tremblement perpétuel à grandes oscillations.

On tente à nouveau le traitement arsenical, mais cette fois sous forme d'arsylène intraveineux.

Du 9 au 23 avril, de 2 à 8 centimètres cubes tous les jours.

Du 25 avril au 6 mai, 6 centimètres cubes régulièrement tous les deux jours.

Le 19 juin, à la suite du traitement, on peut noter une amélioration sensible de l'état général ; le malade a repris du poids, de l'entrain, sa physionomie est moins morne, il effectue plus facilement les gestes habituels de la vie de relation. Seul, le tremblement persiste dans toute son intensité.

Ici le traitement arsenical eut une double action : il a produit une stimulation générale de l'organisme et une diminution de la bradicynésie.

Observation X

(Auguste et Lekieffre)

L... Zulma, 24 ans. Entre le 4 février 1926.

Rien à signaler dans les antécédents. Il y a six mois, elle se mit à éprouver quelques douleurs dans les mains et un peu de gêne à les mouvoir. Bientôt apparut un léger tremblement localisé aux mains.

Une quinzaine de jours plus tard, la malade devint fiévreuse, sans appétit, se plaignant de courbature et de fréquentes envies de dormir. Peu de temps après, la malade dormait toute la journée. Cette somnolence persista un mois, accompagnée d'une fièvre légère. A mesure qu'elle diminuait, le tremblement et la raideur des membres supérieurs augmentaient progressivement.

Actuellement, les mouvements des membres supérieurs sont très gênés ; la marche facile au début, est vite interrompue par un tremblement progressif. Le visage est figé et inexpressif, la voix lente et monotone.

Exagération générale des réflexes tendineux.

Dès l'entrée, le traitement arsenical est institué : 0 gr. 20, c'est-à-dire une ampoule d'arsylène par jour, pendant un mois sans interruption.

A cette époque, le médicament semble avoir fortement amélioré la malade ; si elle reste un peu figée, la marche est devenue excellente, à pas allongés et rapides. Elle déclare pourtant que cet exercice la fatigue autant qu'avant sa cure.

Au niveau du visage, elle extériorise par la mimique des expressions qu'elle ne possédait plus auparavant.

Les gestes sont un peu plus vifs. Elle peut s'habiller seule. Au point de vue somatique on note peu de modifications. Le tremblement persiste assez rapide, menu, global, prenant la main et l'avant-bras jusqu'au coude. Le clignement des paupières est bien moins fréquent.

La malade ne faisant plus de progrès, le traitement est interrompu.

Ici le traitement arsenical modéré et prolongé fut poursuivi avec un succès très appréciable. Notons pourtant que le tremblement des mains n'a pas été influencé.

Cette série de dix observations nous permet d'apprécier l'action de l'arsylène sur les formes prolongées de l'encéphalite épidémique.

Dans tous les cas observés, la médication arsenicale a exercé sur l'état général de nos malades une influenc tonique des plus marquées. Cette propriété reconstituante de l'arsenic, connue de très ancienne date, n'a jamais fait défaut : les malades mangeaient mieux, envisageaient leur sort avec moins d'inquiétude ; et c'est déjà leur rendre un service considérable puisque ces infirmes, véritables déchets sociaux, gardent le plus souvent dans un corps rebelle, une intelligence intacte et vive, et se rendent compte de leur situation avec une douloureuse précision.

En second lieu, le traitement manifesta une influence élective sur le syndrome akinéto hypertonique parkinsonnien, c'est-à-dire sur la monnaie courante des formes prolongées d'encéphalite. Les trois symptômes du trépied classique : akinésie, bradycinésie, hypertonie ou rigidité musculaire se trouvent heureusement influencés

par l'arsylène. Grâce à celui-ci, dans les cas moyens, alors que l'état général demeurait satisfaisant, les malades sont devenus capables de s'alimenter, de parler ; ils ont cessé d'être emprisonnés dans leur gangue corporelle et ont pu reprendre leur vie de relation. C'est un résultat assez considérable de faire cesser cet isolement déprimant, et les déchéances organiques qui lui faisaient cortège.

Mais si nous nous écartons du syndrome hypertonique, les résultats sont insignifiants. Le tremblement des encéphalites prolongées, ce tremblement aux caractères si curieux et variés, exagéré par les mouvements volontaires, changeant souvent de rythme, persiste avec la même intensité. Peut-être dans les cas complexes, où le tremblement s'ajoute à la rigidité, y aurait-il intérêt à associer au traitement arsenical les injections de scopolamine. Voulant observer en toute pureté les résultats fournis par l'arsylène, nous nous sommes bornés à injecter ce médicament. Il serait curieux d'expérimenter l'action combinée scopolamine arsenic.

CHAPITRE IV

EMPLOI DE L'ALLYLARSINATE MONOSODIQUE

De notre exposé se dégagent tout naturellement les indications générales de l'allylarsinate. Nous ne citerons pas tous les cas où ce traitement fait merveille, nous ne rappellerons pas les observations venues de toutes parts où son action se montra rapide et persistante : bacilloses sans fièvre, psoriasis, etc... Nous ne dépasserons même pas le cadre de notre sujet en insistant sur les résultats fournis par l'allylarsinate dans une affection très proche de celles que nous étudions : nous voulons parler de la sclérose en plaques. Bornons-nous à recommander ce médicament dans toutes les formes hypertoniques des encéphalites prolongées : quel que soit le mécanisme mis en jeu, que le champ d'action soit périphérique ou central, l'expérience est là qui établit l'utilité du traitement. A vrai dire il existe très peu de contre-indications ; seules des formes cachectiques de l'affection comme il s'en voit parfois, seules des bacilloses fébriles évoluant chez des encéphalitiques pourraient interdire la cure.

L'entente est à peu près générale sur les doses à employer. L'arsylène peut être donné per os en granules de cinq centigrammes, sous forme de propenylarsinate monocalcique. Nous avons vu que la repoussante odeur alliacée n'est pas à craindre. Mais ce mode d'administration empêche les traitements intensifs et sera réservé aux malades particulièrement intolérants ou trop pusillanimes pour supporter les piqûres.

Il faudra pratiquer ces dernières dans la majorité des cas, surtout que la réduction des contractures nécessite de hautes doses d'arsenic.

Dans la conduite d'un tel traitement il est bon de tâter la susceptibilité du sujet par une première piqûre de 0 gr. 10 soit une demi-ampoule. Nous avons parfois vu au cours d'une série prudente des diarrhées peu importantes qui cessaient avec le repos et récidivaient très rarement, sans jamais prendre de caractère alarmant, ni même affecter la santé générale du sujet. Jamais ne se sont produits les accidents qu'amène assez souvent le cacodylate, vertiges, céphalées, bourdonnements d'oreille, hématémèses, lésions cutanées variables

Quoi d'étonnant à cela puisque l'allylarsinate, corps composé « ne met pas en liberté tout le toxique qu'il contient » et qu'en second lieu il ne contribue pas à former l'oxyde de cacodyle, particulièrement toxique. Aussi, sitôt la tolérance du sujet reconnue, peut-on progresser rapidement.

Il existe deux méthodes : ou pratiquer l'injection quotidienne de 0 gr. 20 d'arsylène pendant 15 ou 20 20 jours ; ou injecter d'abord quatre jours 0 gr. 20 ; après deux ou trois jours de repos, procéder à quatre injections de 0 gr. 40, puis de 0 gr. 60 et revenir en arrière, en laissant toujours le même intervalle de repos.

A ces doses élevées, il faut surveiller attentivement le malade afin de pouvoir déceler sitôt leur apparition les signes de saturation organique et arrêter le traitement. Il existe un symptôme d'alarme que nous n'avons jamais vu faire défaut dans les cas d'intolérance : nous voulons parler des fourmillements au niveau des

extrémités, plus particulièrement des doigts. Chez un de nos malades, l'arrêt d'une série, dès l'observation de ce signe, n'empêcha pas l'évolution d'une névrite arsenicale : après les fourmillements vint l'aréflexie achilléenne traduisant l'atteinte élective du sciatique poplité interne, puis la disparition du réflexe rotulien, enfin l'installation d'une parésie avec troubles sensitifs marqués au niveau des mains. Ces phénomènes ne subirent par la suite qu'une régression très lente.

Mais de tels faits sont très rares ; nous ne les avons enregistrés qu'une seule fois au cours de nombreux traitements. Les doses de 0 gr. 60 sont, dans la majorité des cas, très bien supportées.

Le traitement d'attaque ayant été réalisé suivant le mode décrit, sera poursuivi dans les semaines qui suivront par un traitement intercalaire d'entretien, à raison d'une injection quotidienne de 0 gr. 10. Après quoi, le médicament ne s'accumulant pas dans l'organisme, on pourra reprendre sans inconvénient les hautes doses. Dans les cas rebelles, il faudra s'armer de patience et persévérer : nous avons vu souvent l'amélioration se produire tardivement, mais très rapide, alors que le traitement allait être abandonné.

Il nous reste à rappeler quelques points de détail concernant la technique à employer. Les faibles doses, 0 gr. 05, 0 gr. 10, peuvent être administrées par voie hypodermique. Mais de façon générale, nous préférons recourir dans tous les cas aux injections intramusculaires, la voie endoveineuse n'étant utilisée que très exceptionnellement.

On aura soin d'injecter profondément le médicament dans la région fessière supérieure. On utilisera une seringue toute en verre, à piston de verre, stérilisée

facilement par la simple ébullition. Dans la région indiquée on enfonce l'aiguille seule, non adaptée à la seringue, perpendiculairement à la peau, à 4 ou 5 centimètres de profondeur. On vérifie si aucun écoulement de sang ne se produit et, la seringue adaptée, on pousse l'injection. Celle-ci est habituellement bien tolérée, surtout si l'on utilise l'arsylène glucosé, préparation tout nouvellement expérimentée et qui entrera bientôt dans la pratique courante.

Avec la solution habituelle on observe parfois — inconvénient commun à beaucoup de médicaments — la formation de nodules profonds et durs, assez souvent longs à disparaître et rendant douloureuse la position assise.

Ces petits inconvénients seront évités par les injections intra-veineuses qui ne sont pas sclérosantes.

On utilise la solution habituelle dont l'ampoule de 1 cc. renferme 0 gr. 20 d'arsylène.

L'injection doit être poussée très lentement et se montre naturellement indolore. L'échappée de quelques gouttes allant se perdre dans le tissu cellulaire est sans grand inconvénient, le malade ne s'en aperçoit même pas immédiatement. Les élancements douloureux qui se produisent ensuite sont très supportables et se calment aisément par l'application de pansements chauds. On n'observe jamais d'escharre. Il est nécessaire d'insister sur ces petits faits, car les injections intraveineuses peuvent se montrer délicates à l'extrême chez des sujets agités de violents tremblements et chez qui la nécessité de frapper vite et fort impose ce mode d'administration. Au reste, après les premières piqûres, il est préférable de s'adresser, pour la continuation du traitement, à la voie intra-musculaire qui doit demeurer le mode électif d'administration du médicament.

CONCLUSIONS

Parmi tous les médicaments qui ont été préconisés dans le traitement des formes prolongées de l'encéphalite épidémique, l'arsenic à haute dose nous paraît être l'un des plus utiles.

La valeur des résultats thérapeutiques dépend étroitement du choix des composés arsenicaux utilisés. La plupart des auteurs ont eu recours aux cadodylates alcalins et n'ont obtenu que des résultats médiocres.

Nous avons eu plus de succès avec l'allylarsinate monosodique qui présente sur le cacodylate l'avantage d'être plus actif, moins toxique, de pouvoir être manié à doses plus faibles ne nécessitant pas l'injection endoveineuse.

Ce médicament exerce une action élective des plus rapides et des plus constantes sur l'hypertonie, le plus gênant des symptômes observés au cours des manifestations parkinsonniennes post-encéphalitiques.

Vu :
Le Président de la Thèse.
CARRIÈRE.

Vu :
Le Doyen,
CHARMEIL.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Lille,
CHATELET.

BIBLIOGRAPHIE

ALAJOUANINE. — Le traitement des formes prolongées de l'encéphalite épidémique. *Journal Médical Français*, Paris 1923, 177.

AYMÈS. — Le traitement de l'encéphalite épidémique. *Prat. Méd. Franç.*, Paris 1923-1925.

BOUCHARD. — Injections intraveineuses de salicylate de soude dans l'encéphalite chronique à forme parkinsonnienne. *Bull. Soc. cl. de Méd. ment.*, Paris, 1923, XI, 299.

BABINSKI et JARKOWSKI. — Étude de la raideur musculaire dans un cas de syndrome parkinsonnien consécutif à une encéphalite léthargique. *Revue Neurologique*. Paris 1920, 564-570.

BARRY. — Traitement de l'encéphalite épidémique par le salicylate de soude. Paris, 1923, 71, p. 8.

BOURGES et MERCANDIER. — A propos du traitement de l'encéphalite épidémique. Essais favorables tirés de l'autohémothérapie dans les formes à évolution traînante. *Clinique ophtalmologique*, Paris, 1921.

CHEINISSE. — Traitement de quelques séquelles d'encéphalite épidémique. *Presse Médicale*, Paris, 1922, p. 478.

COURCOUX et MAIGNANT. — Contribution à l'étude du traitement de l'encéphalite épidémique par le salicylate de soude en injections intraveineuses et intramusculaires. *Bulletin et Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1924-30, XIVIII, 599-602.

CULTY (R.). — Quelques études cliniques sur la médication arsenicale organique, Thèse, Lyon, 1923.

CRAMPON ET CLEUET. — Le cacodylate de soude à hautes doses dans les raideurs musculaires consécutives à l'encéphalite épidémique. *Société de Médecine du Nord*, 25 juin 1920.

CARNOT et BLAMOUTIER. — Injections de salicylate de soude dans l'encéphalite épidémique. *Paris Médical*, 24 février 1923.

FROMENT. — Les injections de chlorhydrate d'hyoscine dans les états parkinsonniens. *Revue de Neurologie*, III^{e} année, janvier 1926.

Froment. — Les injections de chlorhydrate d'hyoscine dans les états parkinsonniens. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, janvier 1926.

Gilbert et Tzanck. — Encéphalite léthargique traitée par le virus-vaccin encéphalitique par voie intrarachidienne (méthode de Levaditi, Poincloux). *Bulletin et Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1924-30; XLVIII; 541-543.

Juster et Huerre. — Traitement des états parkinsonniens par la stramoine. *Bulletin de la Société de Thérapeutique*, janvier 1926.

Klebs. — Un cas nouveau de mouvements involontaires rythmés (post-encéph.) traités avec succès par l'association du gardénal et de la scopolamine. *Revue Neurologique*, Paris 1921, 1262.

Lafay. — Traitement de l'encéphalite épidémique par l'huile iodée à 40 %. *Bulletin général de Thérapeutique*, 1920.

Levaditi et Harvier. — Le virus de l'encéphalite épidémique. *Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1920-3, s. 354.

Lévy (Gabrielle). — Contribution à l'étude des manifestations tardives de l'encéphalite épidémique (formes prolongées et reprises tardives). Paris 1922; p. 314.

Lépine. — Traitement préventif des séquelles encéphalitiques. *Th. méd.* Paris 1924-1925; VI; 354.

Lévy (M.). — Traitement de l'encéphalite épidémique, *Bulletin général de Thérapeutique*. Paris 1925, Cl. XXVI, 95-112.

Lemos. — Action de la scopolamine sur le clonus et la réflectivité. *Revue Neurologique*. Paris 1923, XXX, p. 424-430.

Marie (A.), Poincloux et Codet. — Traitement d'un cas de parkinsonnisme post-encéphalitique par injections intrarachidiennes de virus-vaccin encéphalitique. *Encéphale*, Paris 1924, XIX, 421-423.

Moore. — Treatment of encephalitis. *Journ. Méd. Assoc.* 1923, I. XXXI, Chicago 928.

Molhant. — Action de l'atoxyl sur les mouvements choréiques. *Scalpel*, N° 18, 30 avril 1921.

Miquet. — Le cacodylate de soude à hautes doses. Thèse Lille 1923.

Netter. — Le traitement de l'encéphalite léthargique, *Bull. Acad. Méd.* Paris 1920-3, s. 303. Les injections d'essence de téré-

benthine dans le traitement de l'encéphalite léthargique, *Bull. Acad. Méd.*, Paris 1920, 3, s. 329.

Netter, Césari et Durand démontrent l'activité du virus de l'encéphalite épidémique dans les centres nerveux quinze mois après le début et trouvent ce virus dans les glandes salivaires. Comptes rendus *Société de Biologie*, Paris 1921, XXXIV, 854.

Paulian et Bagdasan. — La scopolamine dans le parkinsonnisme associé à la forme excitomotrice et douloureuse. *Presse Médicale*, septembre 1921.

Pouchet. — Un nouveau composé arsenical. L'acide allylarsinique. *Bulletin Médical*, 16-19 avril 1924, N° 16, p. 440-444.

Radovici. — L'action de l'atropine sur l'hypertonie post-encéphalitique, parkinsonnisme, tremblements, hémispasme de torsion, rétropulsion, akinésie périodique. *Presse Médicale*, Paris, 1925, XXXIII, 555-558.

Rodriguez. — *Revue de Neurologie*. Comptes rendus de la *Société de Neurologie*, 1923 passim.

Souques. — Association scopolamine-gardénal dans l'encéphalite épidémique. *Société de Neurologie*, 5 mai 1921. *Revue de Neurologie*, 1921, 37, 060268, p. 700.

Souques. — Injections intraveineuses inefficaces de liquide céphalo-rachidien de malade dans le syndrome parkinsonnien post-encéphalitique. *Revue Neurologique Paris*, 1922, 1356.

Thomas et Rendu. — Injections intraveineuses d'uroformine dans l'encéphalite épidémique, *Paris Médical*, 1923, N° 40.

Wurtz. — Traitement de l'encéphalite léthargique par les injections intrarachidiennes d'électrargol. Thèse Paris, 1920.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION.

CHAPITRE I

Historique et examen des diverses thérapeutiques utilisées dans les formes prolongées de l'encéphalite épidémique . . 9

CHAPITRE II

La médication arsenicale. — Son action sur l'hypertonie. — Sa forme la plus active. — L'allylarsinate monosodique . . 19

CHAPITRE III

Observations. 25
Interprétation des résultats 25

CHAPITRE IV

Conduite du traitement par l'allylarsinate monosodique. — Précautions. — Technique. — Doses. — Incidents. 39

BIBLIOGRAPHIE.

LILLE, IMP. O. MARQUANT 36696